

Kan ett ökat intag av omega-3- fettsyror påverka testosteronnivåer hos kvinnor med PCOS?

Ylva Dernbrant och Helene Hagenborg

Examensarbete 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Lena Hulthén
Examinator: Anna Winkvist
2012-05-23

Sahlgrenska akademien



Sahlgrenska Akademien
vid Göteborgs universitet
Avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition

Sammanfattning

Titel: **Kan ett ökat intag av omega-3-fettsyror påverka testosteronnivåer hos kvinnor med PCOS?**

Författare: Ylva Dernbrant och Helene Hagenborg
Handledare: Lena Hulthén
Examinator: Anna Winkvist
Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete: Examensarbete, 15 hp
Datum: 2012-05-23

Bakgrund

Polycystiskt ovariesyndrom drabbar kvinnor i fertil ålder och består av bl.a. förhöjda testosteronnivåer och ökad insulinresistens med påverkan på ovulation och fertilitet. De höga testosteronnivåerna gör att många har problem med acne och ökad manlig kroppsbehåring och det är även vanligt med övervikt och metabolt syndrom. Nutritionsbehandlingen har vanligen bestått av energirestriktion, tillsammans med motion och läkemedel för att minska insulinresistensen och därmed sänka testosteronnivåerna. Det saknas dock fördjupad kunskap om hur kostens komponenter kan påverka ytterligare.

Omega-3-fettsyror har setts kunna påverka insulinresistens och testosteronnivåer inom andra grupper, men det saknas idag kunskap om detta går att överföra till kvinnor med PCOS. Är detta fallet skulle det kunna vara början till en mer skräddarsydd kost med bättre effekt.

Syfte

Syftet var att se vad det fanns för vetenskapliga bevis i litteraturen huruvida intaget av vegetabiliska eller marina omega-3-fettsyror i kosten kan påverka testosteronnivåerna i blodet hos kvinnor med diagnosen PCOS.

Sökväg

En systematisk artikelsökning genomfördes i databaserna PubMed, Scopus och Cochrane. Sökord som användes var "pcos", "polycystic ovary syndrome", "omega-3", "polyunsaturated fatty acids" och "polyunsaturated fats".

Urvalskriterier

Humanstudier på kvinnor med diagnostiserad PCOS. Interventionen skulle endast bestå av förändrad fettsammansättning i kosten.

Datainsamling och analys

Grunden för den här översiktsartikeln består av fyra artiklar. Dessa granskades enligt SBU:s mall för kvalitetsgranskning av randomiserade, kontrollerade studier och evidensstyrkan bedömdes enligt GRADE.

Resultat

Ett ökat intag av omega-3-fettsyror har inte setts ge någon signifikant effekt på totaltestosteron eller SHBG hos kvinnor med PCOS. Vidare sågs heller ingen skillnad mellan vegetabiliska och marina omega-3-fettsyror.

Slutsats

Det kan från denna översiktsartikel inte hävdas att ett ökat intag av omega-3-fettsyror kan påverka testosteronnivåer genom att förändra nivåer av totaltestosteron eller SHBG hos kvinnor med PCOS, eller att olika typer av omega-3-fettsyror ger olika resultat på testosteronnivåer. Det finns resultat som pekar mot en minskning av testosteron i form av både biotillgängligt och totaltestosteron, men mer vetenskapligt underlag behövs för att kunna dra några slutsatser kring effekterna.

Abstract

Title: Can an increased intake of omega-3 fatty acids have an effect on testosterone levels in women with PCOS?

Author: Ylva Dernbrant och Helene Hagenborg

Supervisor: Lena Hulthén

Examiner: Anna Winkvist

Programme: Dietician study programme, 180/240 ECTS

Type of paper: Examination paper, 15 hp

Date: May 23, 2012

Background

Polycystic ovary syndrome affects women of fertile age and consists of elevated testosterone levels and increased insulin resistance along with effects on ovulation and fertility. The elevated level of testosterone often leads to problem with acne and hirsutism, and it is also common with overweight and metabolic syndrome. The nutrition treatment has mainly consisted of energy restriction, together with exercise and drugs to reduce insulin resistance and consequently reduce androgen levels. However, an in-depth knowledge about how the components of our diet can affect further, is lacking.

Omega-3-fatty acids can affect insulin resistance and testosterone levels within other groups but today knowledge is lacking if these findings can be transferred to women with PCOS. If omega-3 has a positive effect on testosterone levels, this could be a start of a more customized diet with better effects for the women with PCOS.

Objective

The objective of this thesis is to evaluate if there is scientific evidence in the literature whether the intake of vegetable- or marinebased omega-3-fatty acids in the diet can affect testosterone levels in women diagnosed with PCOS.

Search strategy

A literature search was conducted in the databases PubMed, Scopus and Cochrane. Search terms that were used was "pcos", "polycystic ovary syndrome", "omega-3", "polyunsaturated fatty acids" and "polyunsaturated fats".

Selection criteria

Human studies on women with the diagnosis PCOS. The intervention should change only the composition of fat in the diet.

Data collection and analysis

As a base for this review, four articles were chosen. The articles were examined using templates from SBU and evidence was evaluated using GRADE.

Main results

A higher intake of vegetable or marine omega-3-fatty acids did not give a significant effect on testosterone levels in women with PCOS.

Conclusions

From this review it cannot be asserted that an increased intake of omega-3-fatty acids can affect the levels of testosterone by altering levels of total testosterone or SHBG in women with PCOS, or that different kinds of omega-3-fatty acids give different results on testosterone levels.

There is a trend that points towards a decrease of testosterone levels in the form of both bioavailable- and total testosterone but more scientific evidence is required to be able to draw conclusions regarding the effect.

Förkortningar

ALA	alfalinolensyra
BMI	body mass index
DHA	dokosahexaensyra
EPA	eikosapentaensyra
FAI	free androgen index
LA	linolsyra
PCOS	polycystiskt ovariesyndrom
SHBG	könshormonbindande globulin
T	testosteron

1	Introduktion	8
1.1	Bakgrund	8
1.2	Problemformulering	9
1.3	Syfte	9
1.4	Frågeställningar	9
2	Metod	10
2.1	Inklusionskriterier	10
2.2	Exklusionskriterier	10
2.3	Datainsamlingsmetod	10
2.4	Databearbetning	10
2.5	Effektmått och exponering	10
2.6	Tabell 1. Beskrivning av litteratursökning	11
3	Resultat	11
3.1	Studiernas resultat	11
3.2	Resultat av kvalitetsgranskning	13
3.3	Tabell 2. Beskrivning av studier	14
3.4	Resultat av evidensgradering	15
3.5	Tabell 3. Evidensgradering	15
3.6	Sammanfattning - resultat och evidensgradering	16
4	Diskussion	16
5	Slutsats	17
	Referenser	18

1. Introduktion

1.1 Bakgrund

PCOS

PCOS står för polycystiskt ovariesyndrom och har ibland även kallats för Stein-Leventhal syndrome. Tidigare baserades diagnosen endast på kliniska symtom och prevalensen beräknades vara 4-12% av kvinnor i fertil ålder (1). När numera även ultraljud används för att fastställa diagnos inkluderar detta ett större antal och ca 18% beräknas vara drabbade (2). Kvinnor med PCOS har ett stort antal antralfolliklar på äggstockarna som inte mognar normalt och ger oregelbunden, eller avsaknad av, ovulation. Detta leder till oligo- eller amenorré och infertilitet. Syndromet består även av förhöjda testosteronnivåer och andra hormonrubbingar, samt ökad insulinresistens. De höga testosteronnivåerna gör att många har problem med acne och ökad manlig kroppsbehåring och det är även vanligt med övervikt och metabolt syndrom. Allt detta leder till ökad risk för hjärtkärlsjukdomar (3).

Testosteron

Hos kvinnor är den största delen av testosteronet bundet till könshormonbindande globulin (SHBG), ett glykoprotein som till största delen bildas i levern. Resten av testosteronet är antingen fritt eller bundet till albumin. Bindningen till albumin anses inte vara lika stark som den till SHBG, vilket gör att testosteronet lättare släpper. Därför räknas det albuminbundna testosteronet tillsammans med fritt testosteron som biotillgängligt. Testosteronnivåerna påverkas alltså både av mängden totaltestosteron som produceras, och halten av SHBG som kan binda upp detta. Idag rekommenderas att man hos kvinnor med PCOS mäter totaltestosteron och SHBG för att därigenom beräkna free androgen index (FAI) (4), vilket ger ett värde för mängden biotillgängligt testosteron i blodet. Av kvinnor med PCOS har ca 60-80% hyperandrogenism (2). Dessa har en högre produktion av testosteron från äggstockarna och samtidigt en lägre produktion av SHBG, vilket alltså ger högre nivåer av tillgängligt testosteron.

Insulinresistens

På många sätt är insulinresistens en central del i PCOS då den inverkar på de flesta delar av syndromet. Höga insulinnivåer stimulerar androgenproduktionen och inhiberar produktionen av SHBG (4). Testosteron ökar aptiten och ökad vikt leder i sin tur till förvärrade symtom. Prevalensen av metabolt syndrom är högre bland kvinnor med PCOS än hos friska (4). Kvinnor med PCOS har även svårare insulinresistens än viktmatchade kontroller (5) och det är möjligt att denna skiljer sig i mekanismerna från insulinresistens utan PCOS.

Behandling

Behandling av insulinresistens med kost, motion eller läkemedel minskar testosteronöverskottet (6, 7) och idag är livsstilsförändringar ofta en central del i behandlingen av PCOS. Fortfarande saknas det dock fördjupade kunskaper i hur olika komponenter i kosten kan påverka syndromet och hittills har kostomläggning till största delen koncentrerats kring energirestriktion för viktminskning (8).

Omega-3

Fleromättade fetter kopplas ofta ihop med positiva effekter på hälsa och rekommenderas som en del i en hälsosam kost. Framför allt omega-3 anses vara metabolt aktivt och kopplas samman med förbättring av tillstånd associerade med PCOS, exempelvis insulinkänslighet. Det har även bland personer med prostatacancer setts en direkt antiandrogen effekt av omega-3, även om mekanismen är okänd (9-11). Omega-3 finns i olika former i kosten. Från

vegetabiliska källor kommer omega-3 i form av alfa-linolensyra (ALA). ALA kan sedan i kroppen elongeras till eikosapentaensyra (EPA) och dokosahexaensyra (DHA). EPA och DHA har viktiga funktioner i kroppen, men det är i dagsläget oklart hur stor del av ALA som faktiskt elongeras. Därför kan det vara av värde att även ha ett direkt intag av DHA och EPA, vilket framför allt finns i fisk och skaldjur.

1.2 Problemformulering

PCOS är ett syndrom som drabbar upp till 18% av kvinnor i fertil ålder. Syndromet består bl.a. av förhöjda testosteronnivåer, ökad insulinresistens, rubbningar i ovulation och infertilitet. De höga testosteronnivåerna gör att många har problem med acne och ökad manlig kroppsbehåring och det är även vanligt med övervikt och metabolt syndrom.

Omega-3-fettsyror har i andra studier setts kunna påverka insulinresistens och testosteronnivåer. Om det finns ett vetenskapligt underlag för att omega-3-fetter kan sänka testosteronnivåer hos kvinnor med PCOS skulle detta kunna vara början till en mer skraddarsydd kost för minskade symtom och risk för följsjukdomar.

1.3 Syfte

Syftet var att se vad det finns för vetenskapliga bevis i litteraturen huruvida intaget av fleromättade omega-3-fettsyror i kosten kan påverka testosteronnivåer i blodet hos kvinnor med diagnosen PCOS.

1.4 Frågeställningar

Kan ett ökat intag av omega-3-fettsyror påverka halten testosteron hos kvinnor med PCOS genom en minskad produktion av totaltestosteron, alternativt ökad produktion av SHBG? Ger vegetabiliska och marina fettsyror olika resultat?

2. Metod

2.1 Inklusionskriterier

Inkluderade studier skulle uppfylla följande krav:

Vara humanstudier.

Ha en studiepopulation bestående av kvinnor som uppfyller diagnoskriterierna för PCOS.

Ha en interventionen bestående av ett ökat intag av omega-3-fettsyror.

Inkludera testosteron som effektmått.

2.2 Exklusionskriterier

Studier exkluderades ifall de:

Inkluderade deltagare som tagit hormonpreparat under studiens gång.

Hade kostintervention innehållandes fler komponenter än förändrad fettsammansättning.

2.3 Datainsamlingsmetod

Sökning gjordes i databaserna PubMed, Scopus samt Cochrane. Datum för sökningen var den 15 februari 2012 samt den 17 april 2012 för att säkerställa att inga ytterligare studier publicerats. De sökord som användes var "pcos", "polycystic ovary syndrome", "polyunsaturated fatty acids", "polyunsaturated fats" samt "omega-3". Söktermen "Stein Leventhal Syndrome" gav inga ytterligare resultat i sökningen. Inga avgränsningar gjordes. De artiklar som uteslöts bestod i huvudsak av reviewartiklar, cell-, mus-, läkemedel-, dyslipidemi- samt kardiovaskulära studier.

2.4 Databearbetning

Sökningen i databaserna genererade fem studier varav en exkluderades då denna i huvudsak tog upp fettlever. Resterande fyra artiklar granskades ytterligare och det är dessa som ligger till grund för denna översiktsartikel (tabell 2). Kvaliteten på de fyra studierna som nådde upp till inklusionskriterierna granskades med hjälp av "Granskningsmall för randomiserad kontrollerad prövning" från SBU (12). Studien från Kasim-Karakas et al. var inte randomiserad, men samma granskningsmall användes för denna och avdrag för randomiseringmetod gjordes istället. För att sedan väga samman de enskilda studiernas resultat gjordes en evidensgradering med hjälp av "Sammanfattande Evidensformulär" från Göteborgs Universitet. Detta formulär baserar på det internationella GRADE-systemet och även detta används av SBU.

2.5 Effektmått och exponering

Som effektmått valdes totaltestosteron och SHBG då dessa finns redovisade i alla studier och ger en bild av testosteronnivåer. Biotillgängligt testosteron och FAI redovisas för de studier där de ingår. Interventionerna i de granskade studierna skilde sig åt i typ av exponering, därför valdes att dela in dessa i grupperna vegetabiliska samt marina omega-3-fettsyror. Båda effektmåtten redovisas separat för dessa två typer av intervention.

2.6 Tabell 1. Beskrivning av litteratursökning

Databas	Datum	Sökord	Antal träffar	Antal utvalda (dubletter)
PubMed	15/2-2012	pcos, polyunsaturated fatty acids	16	3
PubMed	15/2-2012	polycystic ovary syndrome, omega-3	8	1(2)
PubMed	15/2-2012	polycystic ovary syndrome, polyunsaturated fats	5	(4)
Scopus	15/2-2012	pcos, polyunsaturated fatty acids	6	(3)
Scopus	15/2-2012	polycystic ovary syndrome, omega-3	40	(3)
Scopus	15/2-2012	polycystic ovary syndrome, polyunsaturated fats	9	(2)
Cochrane	15/2-2012	pcos, polyunsaturated fatty acids	3	(3)
Cochrane	15/2-2012	polycystic ovary syndrome, omega-3	5	(3)
Cochrane	15/2-2012	polycystic ovary syndrome, polyunsaturated fats	3	(2)

3. Resultat

3.1 Studiernas resultat

Kasim-Karakas et al (13), University of California, 2004

Studien ämnade titta på huruvida fleromättade fetter kunde påverka insulinresistens hos kvinnor med PCOS, och därigenom även testosteronnivåerna. Kvinnor med diagnosticerad PCOS rekryterades lokalt från samhället samt från en PCOS-stödgrupp och av 222 kontaktade valde 32 att närvara vid den fysiska utvärderingen. Slutligen startade 24 av dessa och 17 fullföljde studien. Medelålder bland kvinnorna var 34 år och deras BMI var i medeltal 33,6.

Studien inleddes med en tre månaders kontrollperiod då deltagarna skulle äta och röra sig som vanligt. Därefter följde en tre månaders intervention då varje deltagare fick 48 g valnötter per dag att ersätta delar av sitt fettintag med. Valnötterna gav 30 g fett varav 19 g LA och 3,3 ALA. För att deltagarna endast skulle ersätta delar av sitt tidigare fettintag med nötterna, och inte i övrigt ändra kosten, fick de nutritionsundervisning i början av interventionen samt möte med dietist varje månad. Inga biverkningar rapporterades.

Trots att intaget av omega-3 och ALA ökade sågs ingen ökning av DHA eller EPA i blodet efter interventionen. Inte heller sågs någon signifikant skillnad i totaltestosteron, fritt testosteron eller SHBG. Även om testosteron faktiskt minskade med 14% skulle en större

population behövas för att fastställa en signifikant minskning med 80% power. Resultaten justerades för viktminskning.

Phelan et al (14), University College Dublin, 2011

Studiens syfte var att undersöka kopplingen mellan fleromättat fett och metabola samt hormonella aspekter vid PCOS. Från endokrinologiska kliniker på två sjukhus på Irland kontaktades 34 kvinnor med PCOS. Av dessa ansågs 25 lämpliga och 22 fullföljde studien. Kvinnorna var 18-40 år och hade BMI 18-50. Kvinnorna randomiserades till vilken grupp de skulle starta. Förutom deltagarna själva var alla behandlare och analytiker blindade för resultatet.

Interventionen bestod av ett intag av fyra stycken fiskoljekapslar per dag, motsvarande 2,4g omega-3 under sex veckors tid. Intaget för kontrollgruppen var fyra stycken olivoljekapslar per dag under sex veckor. Kapslarna togs som tillägg till deltagarnas normala kost. Efter att ha avslutat den ena perioden togs en washoutperiod på sex veckor för att minska risken för carry-over, därefter påbörjades den andra behandlingsperioden. Compliance till behandlingen bedömdes genom att räkna antalet kapslar som kvinnorna tog med sig tillbaka till kliniken samt mäta fettsyrasammansättningen i deltagarnas blodplasma. Inga biverkningar rapporterades.

Resultat av studien blev att det efter interventionen med fiskolja kunde ses en signifikant skillnad i biotillgängligt testosteron men inte någon skillnad i totaltestosteron eller SHBG. På grund av resultat i tidigare studie, redovisade i samma publikation (14), valde man att dikotomisera resultaten från denna grupp över och under medianen för biotillgängligt testosteron. Analysen visade då att gruppen med den största minskningen av biotillgängligt testosteron även hade en signifikant minskning av totaltestosteron och FAI samt en signifikant större minskning av n6:n3-kvoten.

Kalgaonkar et al (15), University of California, 2010

Studiens syfte var att jämföra effekten av mandlar och valnötter på metabola och endokrina parametrar vid PCOS. Inledningsvis rekryterades 142 kvinnor med PCOS. Av dessa valde 52 att medverka, 36 nådde upp till inklusionskriterierna och kunde randomiseras till interventionsgrupp eller kontrollgrupp, 18 i varje grupp. Under studiens gång var bortfallet fem kvinnor varav en i valnöttsgruppen och fyra i mandelgruppen. Totalt fullföljde 31 kvinnor studien och deras resultat kunde ligga till grund för vidare analys. Deltagarna var 20-45 år och hade BMI 25-45.

Den sex veckor långa interventionen bestod av att dagligen byta ut 31 g av fett i sin vanliga kost mot lika stor mängd fett från valnötter. Kontrollgruppen fick istället inta mandlar motsvarande samma mängd fett. Mandlarna gav 7,5 g LA och ingen ALA medan valnötterna gav 19,2 g LA och 4,3 g ALA. Deltagarnas kost bedömdes genom en 7-dagars kostdagbok samt rådgivning av en dietist för att behålla sitt fett- och energiintag konstant under studietiden. Fettintaget förändrades inte under studiens gång. Compliance mättes genom att deltagarna ombads ta med eventuella oförbrukade förpackningar tillbaka till kliniken, med slutsatsen att deltagarna konsumerade alla nötter. Inga biverkningar rapporterades.

Ingen viktförändring sågs hos deltagarna. Testosteronnivåerna förändrades inte i någon grupp. Valnötterna ökade SHBG med 12,5% och mandlar ökade med 16%. När FAI beräknades blev resultatet att mandlar sänkte detta signifikant. Valnötter ökade inte DHA eller EPA i blodet.

Vargas et al (16) University of California, 2011

Studien jämförde påverkan av marint omega-3 med vegetabiliskt omega-3 på antropometriska variabler, glukoshomeostas, kardiovaskulära riskfaktorer och androgennivåer hos kvinnor med PCOS. Av 226 tillgängliga kvinnor var det 67 som uppfyllde inklusionskriterierna och valde att medverka i studien. Dessa randomiserades till någon av de två interventionsgrupperna eller till kontrollgruppen. Totalt slutförde 51 kvinnor, 17 i varje grupp, den sex veckor långa studien. Kvinnorna i studien var 20-45 år och hade BMI 25-45.

Interventionsgrupperna fick inta kapslar med fiskolja eller linfröolja som tillägg till sin vanliga kost. Till kontrollgruppen gavs kapslar med sojabönlja som är rik på omega-6. Båda interventionsgruppernas kapslar skulle tillföra 3.5 g omega-3 per dag. Kapslarna med linfröolja innehöll 545 mg ALA, och kapslarna med fiskolja 358 mg EPA samt 242 mg DHA. Kontrollgruppens kapslar med sojabönlja gav 429 mg LA. Utöver tillskotten sågs ingen signifikant skillnad i energiintag eller makronutrientfördelning och deltagarnas vikt var även konstant under studiens gång. Inga biverkningar rapporterades.

Efter interventionen sågs att kontrollgruppens sojabönlja gav en signifikant sänkning av totaltestosteron och tenderade att minska SHBG. Varken linfröolja eller fiskolja påverkade testosteron eller SHBG.

3.2 Resultat av kvalitetsgranskning

Kasim-Karakas et al. (13) bedömdes vara av låg kvalitet, detta på grund av att randomisering saknades, blindning inte var utförd, bortfallet var på 29% samt att compliance inte gick att följa.

Phelan et al. (14) bedömdes vara av medelhög kvalitet, detta baserat på oklar randomisering men att blindning och compliance går att följa.

Kalgaonkar et al. (15) bedömdes vara av medelhög kvalitet på grund av oklar randomisering och blindning men att compliance går att följa.

Vargas et al. (16) bedömdes vara av låg kvalitet på grund av oklar randomisering, ett stort bortfall på 24% samt oklar compliance. Blindningen är väl presenterad.

3.3 Tabell 2. Beskrivning av studier

Författare, år	Studie-design	Studie-population	Intervention	Effektmått: Total Testosteron (nmol/l)	Effekt- mått: SHBG (nmol/l)	Övrig	Studie- kvalitet
Kasim-Karakas et al, 2004	Crossover	17 kvinnor	K: Normalkost I: Valnötter	I efter: -0,09±0,05 p=NS	I efter: -0,4±2,9 p=NS	Signifikant minskning av total-T om större studiepopulation. Stort bortfall (29%)	Låg
Phelan et al, 2011	RCT	22 kvinnor	K: Olivolja-kapslar I: Fiskolja-kapslar	K: NS I: NS	K: NS I: NS	Biotillgängligt T: S Efter dikotomisering: total-T: S	Medel
Kalgaonkar et al, 2010	RCT	31 kvinnor	K: Mandlar I: Valnötter	K: 0,3±0,3 p=0,4213 NS I: 0,1±0,2 p=0,6485 NS	K: 6,1±4,7 p=0,0596 NS I: 4,8±1,6 p=0,0038 S		Medel
Vargas et al, 2011	RCT	51 kvinnor	K: Sojaolja-kapslar I1: Fiskolja-kapslar I2: Linfröolja-kapslar	K före: 3,33±0,73 K efter: 3,05±0,76 p= <0,05 S I1 före: 2,95±0,69 I1 efter: 2,85±1,11 NS I2 före: 2,95±0,18 I2 efter: 2,78±0,62 NS	K före: 18,4±2,4 K efter: 16,2±2,5 NS I1 före: 17,2±2,5 I1 efter: 17,2±2,8 NS I2 före: 17,7±3,5 I2 efter: 16,3±3,7 NS	Stort bortfall (24%)	Låg

3.4 Resultat av evidensgradering

Randomisering har inte utförts i Kasim-Karakas et al. (13) samt var dåligt beskriven i de andra studierna. Blindning har inte kunnat utföras i de studier där nötter varit interventionen (13) (15). Bortfall var stort i två av studierna, 24% (16) respektive 29% (13). Oprecisa data då ingen studie anger power från början. Alla studierna var relativt små. I de studier som undersöker vegetabiliskt omega-3 kommer alla tre från samma forskargrupp vilket sänker evidensgraden (13, 15, 16).

Evidensen för effekten av vegetabiliska omega-3-fettsyror bedömdes i båda fallen vara låg. Evidensgraden sänktes på grund av allvarliga begränsningar i studiedesign samt de sammanlagda begränsningarna i extern validitet och studieunderlag. För marina omega-3-fettsyror bedömdes evidensen som måttlig på grund av de sammanlagda begränsningarna i extern validitet och studieunderlag.

3.5 Tabell 3. Evidensgradering

	Effektmått totaltestosteron		Effektmått SHBG	
	Vegetabiliska fettsyror	Marina fettsyror	Vegetabiliska fettsyror	Marina fettsyror
Ingående studier	2 RCT, 1 crossover n = 51	2 RCT n = 39	2 RCT, 1 crossover n = 51	2 RCT n = 39
Studiedesign - intern validitet	Allvarliga begränsningar (randomisering, blindning, stort bortfall)	Vissa begränsningar (randomisering, bortfall)	Allvarliga begränsningar (randomisering, blindning, stort bortfall)	Vissa begränsningar (randomisering, bortfall)
Överensstämmelse	Inga problem	Viss heterogenitet (Endast en studie visar signifikans)	Inga problem	Inga problem
Studie- population - extern validitet	Viss osäkerhet (effektmåttets relevans, uppföljningstid)	Viss osäkerhet (effektmåttets relevans, uppföljningstid)	Viss osäkerhet (effektmåttets relevans, uppföljningstid)	Viss osäkerhet (effektmåttets relevans, uppföljningstid)
Oprecisa data	Inga problem	Inga problem	Inga problem	Inga problem
Osäkert underlag	Vissa problem (få, små studier från samma forskargrupp)	Vissa problem (få, små studier)	Vissa problem (få, små studier från samma forskargrupp)	Vissa problem (få, små studier)
Evidens- styrka	Sammanlagda brister -2 Låg evidens	Sammanlagda brister -1 Måttlig evidens	Sammanlagda brister -2 Låg evidens	Sammanlagda brister -1 Måttlig evidens

3.6 Sammanfattning - resultat och evidensgradering

Ingen signifikant sänkning av testosteron har kunnat ses av vegetabiliska omega-3-fettsyror. En studie hade uppnått 80 % power och kunnat visa 14% minskning av totaltestosteron om studiepopulationen varit större (13). Underlaget för detta är av låg kvalitet.

I en första analys visar ingen av studierna någon signifikant sänkning av testosteron efter intervention med marina omega-3-fettsyror. I en av studierna (14) kan man dock se en signifikant sänkning av biotillgängligt testosteron och en signifikant sänkning av totaltestosteron efter dikotomisering av studiepopulationen. Underlaget till detta är av måttlig kvalitet.

Intervention med vegetabiliska omega-3-fettsyror har inte kunnat visa någon signifikant förändring av SHBG. Underlaget till detta är av låg kvalitet.

Marina omega-3-fettsyror har inte kunnat påvisas ha någon signifikant effekt på SHBG. Underlaget till detta är av måttlig kvalitet.

4. Diskussion

Överlag sågs få effekter på testosteron efter interventionerna. SHBG verkar inte påverkas alls och även om vissa effekter anades på testosteron, var ingen förändring signifikant. Endast en studie såg signifikant förändring i testosteron och då endast i biotillgängligt (14). Att vi ser så få effekter kan delvis bero på de små populationerna. I Kasim-Karakas et al. (13) ses exempelvis en minskning av testosteron med 14%, men deltagarna var för få för 80% power (13). De små deltagargrupperna är genomgående för alla studier i den här översikten och detta gör det svårare att detektera förändringar. Alla studier hade dessutom olika upplägg och olika typer av interventioner, vilket gör jämförbarheten sämre. Totalt ger detta, tillsammans med stora bortfall i två av studierna (13, 16) att det bara finns svaga evidens för att resultaten ger en rättvis bild av hur omega-3 påverkar testosteronnivåer hos kvinnor med PCOS.

I studierna med kapslar gavs 2,4 (14) respektive 3,5 g omega-3 (16). Valnötterna beräknades ge ca 3,3 g (13) respektive 4,3 g (15). Den stora skillnaden i dosstorlek ger förstås ytterligare osäkerhet i jämförelse av resultaten. Vad som är en tillräcklig dos kan diskuteras, men bl.a. rekommenderas att 1-2 E% kommer från omega-3 för att förebygga hjärt-kärlsjukdom (17). För ett dagligt intag på 2000 kcal per dag skulle detta innebära ca 2-4 g omega-3. Inga fasta gränser finns idag för minimum- eller maxdos (18). Kanske skulle skillnader kunna ses i effekt av olika dosmängder, men i så fall skulle en ny, jämförande studie behöva genomföras för att ge en rättvis bild av dessa.

Vid tillskott av vegetabiliskt omega-3 sågs ingen ökning i blodet av DHA eller EPA, vilket tyder på en ineffektiv kroppsegen elongering. Det gör att olika resultat skulle kunna förväntas av vegetabiliska och marina omega-3-fettsyror. Studierna ger dock ingen grund till detta då det saknas signifikanta resultat, och de tendenser till sänkning av totaltestosteron som syns, finns vid både intervention med vegetabiliska och marina fettsyror. Möjligt är att båda typer av omega-3 ger liknande resultat, alternativt inte ger något resultat på testosteronnivåer. Phelan et al. (14) drar paralleller mellan n6:n3-kvoten och testosteronproduktion och menar att en minskad kvot skulle kunna vara mer avgörande för minskad testosteronproduktion. Detta då de från observationsstudie (14) sett en korrelation mellan testosteron och högt

omega-6 i plasma hos kvinnor med PCOS. När interventionsgruppen dikotomiserades vid medianen för minskning i biotillgängligt testosteron sågs även att den grupp som hade störst minskning i biotillgängligt testosteron också hade en signifikant större minskning i n6:n3-kvot. Möjligtvis är det snarast så att omega-6 är ofördelaktigt i sammanhanget, än att omega-3 ger några större fördelar. Dock tävlar omega-6 och omega-3 om samma enzysystem för metabolisering (14) och ett högre intag av omega-3 skulle därför kunna minska kvoten.

I studierna kan vissa fördelaktiga effekter anas av både valnötter och mandlar, utan att samma mönster visar sig vid tillskott av kapslar. Detta skulle kunna bero på att vid intervention med nötter ersätts en del av energiintaget och intaget av omättade fetter ökar, vilket kan ge hälsofördelar (17). I intervention med kapslar minskar eller förändras inte energiintaget nämnvärt, utan endast omega-3 tillsätts. Detta bör i så fall ge en rättvisare bild om omega-3 som aktiv substans kan förändra hormonprofilen.

Det är önskvärt att det i framtiden utförs fler studier i ämnet och då gärna med längre interventionstid för att se om detta kan ge signifikanta resultat. Är detta fallet skulle vidare studier inte bara kunna fokusera på själva testosteronnivåerna utan även mer kliniska utfall som minskad acne och behåring, förbättrad ägglossning och menstruation.

Som tidigare nämnts kan det tänkas att omega-3 kan ha effekt på testosteron genom ett antal olika mekanismer. I den här översiktsartikeln har vi dock valt att inte fördjupa oss i djupare i dessa, utan fokuserar på om omega-3 ger en märkbar effekt överhuvudtaget.

Sammanfattningsvis kan påpekas att ämnesområdet är relativt nytt och då mekanismerna bakom PCOS i framtiden klarläggs kommer förhoppningsvis mer skräddarsydda kostråd kunna ges till de drabbade kvinnorna.

5. Slutsatser

Det kan utifrån denna översiktsartikel inte hävdas att ett ökat intag av omega-3-fettsyror kan påverka halten av totaltestosteron och SHBG hos kvinnor med PCOS. Det går heller inte att hävda att olika typer av omega-3-fettsyror ger olika resultat på testosteronnivåerna.

Det finns dock vissa resultat som pekar på att omega-3 kan ge en minskning av testosteronnivåer i form av både biotillgängligt och totaltestosteron men mer vetenskapligt underlag behövs för att kunna dra några slutsatser.

En summering av evidensstyrkan hos de olika effektmått:

- Låg evidens för att tillskott av vegetabiliska omega-3-fettsyror inte sänker totaltestosteron hos kvinnor med PCOS.
- Måttlig evidens för att tillskott av marina omega-3-fettsyror inte sänker totaltestosteron hos kvinnor med PCOS.
- Låg evidens för att tillskott av vegetabiliska omega-3-fettsyror inte ökar SHBG hos kvinnor med PCOS.
- Måttlig evidens för att tillskott av marina omega-3-fettsyror inte ökar SHBG hos kvinnor med PCOS.

Referenser

1. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83(9):3078-82. Epub 1998/09/24.
2. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC medicine*. 2010;8:41. Epub 2010/07/02.
3. Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annual review of medicine*. 2001;52:401-19. Epub 2001/02/13.
4. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature reviews Endocrinology*. 2011;7(4):219-31. Epub 2011/01/26.
5. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989;38(9):1165-74. Epub 1989/09/01.
6. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(4):1626-32. Epub 2001/04/12.
7. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996;81(9):3299-306. Epub 1996/09/01.
8. Bizo M. *Läkemedelsboken 2009-2010*. Stockholm: Apoteket AB; 2009.
9. Kobayashi N, Barnard RJ, Henning SM, Elashoff D, Reddy ST, Cohen P, et al. Effect of altering dietary omega-6/omega-3 fatty acid ratios on prostate cancer membrane composition, cyclooxygenase-2, and prostaglandin E2. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(15):4662-70. Epub 2006/08/11.
10. Liu J, Shimizu K, Kondo R. Anti-androgenic activity of fatty acids. *Chemistry & biodiversity*. 2009;6(4):503-12. Epub 2009/04/09.
11. McEntee MF, Ziegler C, Reel D, Tomer K, Shoieb A, Ray M, et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids enhance hormone ablation therapy in androgen-dependent prostate cancer. *The American journal of pathology*. 2008;173(1):229-41. Epub 2008/06/17.
12. SBU. Granskningsmall för randomiserad kontrollerad prövning. Available from: http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/3/Vakuumassisterad/Granskningsmall_RCT_VAC_201109_Bilaga_6.pdf.
13. Kasim-Karakas SE, Almario RU, Gregory L, Wong R, Todd H, Lasley BL. Metabolic and endocrine effects of a polyunsaturated fatty acid-rich diet in polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(2):615-20. Epub 2004/02/07.
14. Phelan N, O'Connor A, Kyaw Tun T, Correia N, Boran G, Roche HM, et al. Hormonal and metabolic effects of polyunsaturated fatty acids in young women with polycystic ovary syndrome: results from a cross-sectional analysis and a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;93(3):652-62. Epub 2011/01/29.
15. Kalgaonkar S, Almario RU, Gurusinge D, Garamendi EM, Buchan W, Kim K, et al. Differential effects of walnuts vs almonds on improving metabolic and endocrine parameters in PCOS. *European journal of clinical nutrition*. 2011;65(3):386-93. Epub 2010/12/16.
16. Vargas ML, Almario RU, Buchan W, Kim K, Karakas SE. Metabolic and endocrine effects of long-chain versus essential omega-3 polyunsaturated fatty acids in polycystic ovary syndrome. *Metabolism: clinical and experimental*. 2011;60(12):1711-8. Epub 2011/06/07.
17. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health Organization technical report series. 2003;916:i-viii, 1-149, backcover. Epub 2003/05/29.

18. Ministers NCo. Nordic Nutrition Recommendations 2004. Copenhagen: Norden; 2004.